

## ORIGINAL

# Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis<sup>☆</sup>



H. Niu<sup>a,\*</sup>, I. Álvarez-Álvarez<sup>a</sup>, F. Guillén-Grima<sup>a,b,c</sup> e I. Aguinaga-Ontoso<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup> Medicina Preventiva, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 14 de agosto de 2015; aceptado el 27 de febrero de 2016

Accesible en línea el 26 de abril de 2016

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer;  
Epidemiología;  
Prevalencia;  
Incidencia;  
Europa;  
Metaanálisis

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer es el principal tipo de demencia y una enfermedad de etiología desconocida. Con el aumento de la población anciana mundial, el número de pacientes con enfermedad de Alzheimer muestra una tendencia de crecimiento rápido. El objetivo de este metaanálisis es evaluar la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa.

**Metodología:** La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos Medline, Scopus y CINAHL Complete utilizando las palabras claves «Alzheimer», «Alzheimer's disease» y «AD», combinadas con «prevalence», «incidence» y «epidemiology». Se utilizó el modelo bayesiano de efectos aleatorios, mostrando intervalos de credibilidad del 95%. Para estimar la heterogeneidad se usó el estadístico I<sup>2</sup>.

**Resultados:** La prevalencia de enfermedad de Alzheimer en Europa fue 5,05% (IC del 95%, 4,73-5,39). La prevalencia por sexo en los hombres y las mujeres fue 3,31% (IC del 95%, 2,85-3,80) y 7,13% (IC del 95%, 6,56-7,72), respectivamente, y se encontró una tendencia creciente por grupos de edad.

La incidencia de enfermedad de Alzheimer en Europa fue 11,08 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 10,30-11,89), siendo en los hombres y las mujeres de 7,02 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 6,06-8,05) y 13,25 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 12,05-14,51), respectivamente, con igual tendencia creciente con el aumento de la edad.

**Conclusiones:** Los resultados del metaanálisis permiten una mejor comprensión de la enfermedad y su impacto en Europa.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>☆</sup> Este artículo no ha sido presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología ni en otras reuniones o congresos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [niu.74609@e.unavarra.es](mailto:niu.74609@e.unavarra.es) (H. Niu).

**KEYWORDS**

Alzheimer's disease;  
Epidemiology;  
Prevalence;  
Incidence;  
Europe;  
Meta-analysis

**Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis****Abstract**

**Background:** A disease of unknown aetiology, Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia. As the elderly population grows worldwide, the number of patients with AD also increases rapidly. The aim of this meta-analysis is to evaluate the prevalence and incidence of AD in Europe.

**Methodology:** We conducted a literature search on Medline, Scopus, and CINAHL Complete using the keywords «Alzheimer», «Alzheimer's disease», and «AD» combined with «prevalence», «incidence», and «epidemiology». A Bayesian random effects model with 95% credible intervals was used. The  $I^2$  statistic was applied to assess heterogeneity.

**Results:** The prevalence of Alzheimer's disease in Europe was estimated at 5.05% (95% CI, 4.73-5.39). The prevalence in men was 3.31% (95% CI, 2.85-3.80) and in women, 7.13% (95% CI, 6.56-7.72), and increased with age.

The incidence of Alzheimer's disease in Europe was 11.08 per 1000 person-years (95% CI, 10.30-11.89). Broken down by sex, it was 7.02 per 1000 person-years (95% CI, 6.06-8.05) in men and 13.25 per 1000 person-years (95% CI, 12.05-14.51) in women; again these rates increased with age.

**Conclusions:** The results of our meta-analysis allow a better grasp of the impact of this disease in Europe.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La Organización Mundial de la Salud define la enfermedad de Alzheimer (EA) como una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida caracterizada por un deterioro progresivo de la memoria y la función cognitiva<sup>1</sup>, que representa aproximadamente el 50-75% de todos los casos de demencia<sup>2</sup>. Según las estadísticas mundiales del Global Burden Disease Study, la EA se ha convertido en una de las enfermedades que tuvo un crecimiento más rápido entre las 50 causas principales de pérdida de la vida en el periodo entre 1990 y 2013<sup>3</sup>.

Se han identificado factores de riesgo como el sexo femenino<sup>4</sup>, la edad<sup>5</sup>, un nivel bajo de educación<sup>5,6</sup>, el alelo *APOE ε4*<sup>7,8</sup>, el tabaquismo<sup>9</sup>, la obesidad<sup>10,11</sup> y la diabetes mellitus<sup>12</sup>.

Un estudio colaborativo utilizando estudios conducidos en los años 90 en Europa halló una prevalencia del 4,4% en personas mayores de 65 años<sup>13</sup>. Con el rápido crecimiento de la población anciana mundial, el número de enfermos de Alzheimer también muestra una tendencia creciente año tras año. En el año 2006, el número de pacientes con EA era 26,6 millones en todo el mundo y las predicciones apuntan que en 2050 el número de enfermos llegará a 106,8 millones, de los cuales 16,51 millones serán europeos<sup>14</sup>. Estudios más recientes han confirmado esta tendencia creciente en pacientes con demencia, previendo un aumento del 87% en la región europea en el periodo 2010-2050<sup>15</sup>.

Por lo tanto, conocer la epidemiología de la EA es importante para su prevención temprana, ayudando a los departamentos pertinentes que elaboran políticas sanitarias y reduciendo el impacto en los ancianos. El objetivo de este estudio es, a través de un metaanálisis, analizar los estudios

disponibles y estimar la prevalencia e incidencia de la EA en Europa.

**Material y métodos****Estrategia de búsqueda y criterios de selección**

La búsqueda en la literatura fue realizada utilizando las bases de datos MEDLINE, SCOPUS y CINAHL Complete, buscando artículos publicados entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de marzo del 2015.

Los términos de búsqueda, incluidos en el título, fueron «Alzheimer», «Alzheimer's disease» y «AD»; combinados con «prevalence», «incidence» y «epidemiology». Se filtró por los idiomas inglés, español, francés, italiano y portugués. Se encontraron un total de 615 artículos. La búsqueda se complementó con una revisión en las referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales. Dos investigadores (H.N. e I.A.A.) llevaron a cabo la búsqueda y evaluaron los artículos, resolviendo las discrepancias mediante discusión.

Se incluyeron en el metaanálisis los artículos observacionales que cumplieran los siguientes criterios: 1) ser un artículo original; 2) la población del estudio era europea; 3) los participantes eran hombres y mujeres mayores de 50 años; 4) el estudio mostraba datos originales de prevalencia y/o incidencia; 5) se describía el diagnóstico de la EA, y 6) existía la posibilidad técnica de acceder al texto completo del artículo. Las revisiones, los metaanálisis y los estudios que no trataban sobre la epidemiología de la EA fueron excluidos.

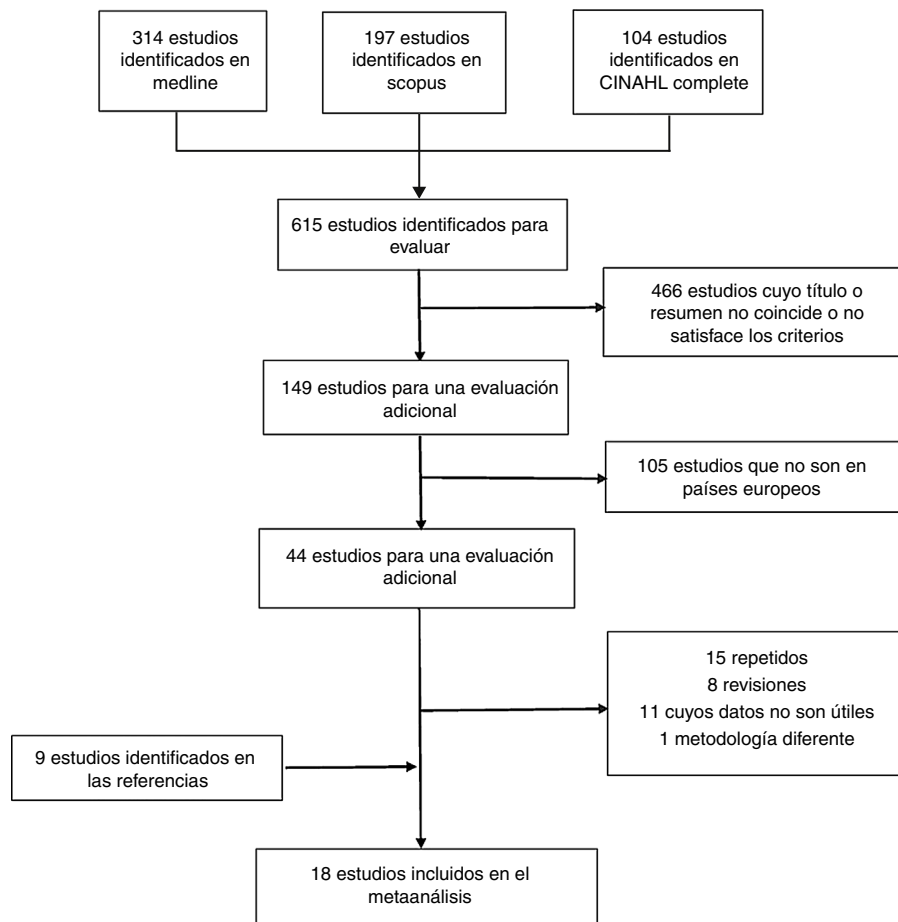


Figura 1 Diagrama de flujo del metaanálisis.

### Extracción de los datos

Los datos fueron extraídos por 2 investigadores (H.N. e I.A.A.) y las diferencias se resolvieron consultando a otro investigador (F.G.G.). Se recopilaron los siguientes datos de cada artículo para el metaanálisis: 1) apellido del primer autor, año de publicación, país de la población del estudio; 2) características demográficas (número de participantes, rango de edad); 3) periodo medio de seguimiento; 4) casos de EA para calcular la prevalencia; 5) casos de EA y personas-años en riesgo para el cálculo de la incidencia.

### Análisis cuantitativo (metaanálisis)

Se condujeron metaanálisis separados para prevalencia e incidencia. Se utilizó el modelo bayesiano de efectos aleatorios, utilizando el software Fast\*Pro, mostrando intervalos de credibilidad del 95% (IC del 95%). En el análisis bayesiano los IC son diferentes de los IC de la estadística frecuentista. Un intervalo de credibilidad del 95% indica que la probabilidad de que el valor real esté en el intervalo es del 95%, según los datos observados y nuestra creencia inicial, mientras que un intervalo de confianza del 95% indica que en numerosas muestras repetidas, el 95% de los intervalos contendrán el valor real. Se realizaron análisis de sensibilidad, replicando los resultados tras la exclusión de un estudio, para estudiar la robustez del análisis y la influencia del estudio eliminado.

Para estimar la heterogeneidad se usó el estadístico  $I^2$ , que estima la proporción de variabilidad total entre los estudios explicada por heterogeneidad<sup>16</sup>.

En los estudios de Brayne et al.<sup>19</sup> y Andersen et al.<sup>27</sup>, los datos de casos y personas-años utilizados fueron los de personas con mínima y mayor severidad, y muy leve a grave EA, respectivamente. Los datos de casos y personas-años en riesgo del estudio de Copeland et al.<sup>28</sup> se calcularon con la suma de los datos de mujeres y hombres de todas las edades. El estudio de Tsolaki et al.<sup>26</sup> fue incluido tanto en el metaanálisis de prevalencia como de incidencia.

### Resultados

La búsqueda en Medline dio como resultado 314 artículos para identificar. De ellos, hubo 239 artículos cuyos títulos o resúmenes no cumplieron con los criterios de selección y se excluyeron, y 75 artículos que necesitaron una mejor identificación. De ellos, hubo 48 cuyas áreas de estudio no eran países europeos, y por lo tanto fueron excluidos. De los 27 artículos restantes, fueron excluidas 7 revisiones, 11 artículos cuyos datos no eran útiles y un artículo cuya metodología de investigación era diferente. En última instancia, 8 artículos se incluyeron en el metaanálisis.

En Scopus se encontraron 197 artículos, de los que 143 artículos fueron excluidos porque sus títulos o resúmenes

**Tabla 1** Características de los estudios

Estudio	Población	Prueba de cribado	Criterios diagnósticos demencia/EA	Confirmación neuropatológica
Letenneur et al. <sup>17</sup> (1994, Francia)	Com	MMSE, BVRT, WPA	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Sí
Manubens et al. <sup>18</sup> (1995, España)	Com/Ins	CAMDEX	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	No
Brayne et al. <sup>19</sup> (1995, Reino Unido)	Com	MMSE	CAMDEX	No
Ott et al. <sup>20</sup> (1995, Holanda)	Com/Ins	MMSE, GMS	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Sí
Prencipe et al. <sup>21</sup> (1996, Italia)	Com	MMSE, MSQ	DSM-III/NINCDS-ADRDA	Sí
Aevarsson et al. <sup>22</sup> (1996, Suecia)	Com/Ins	CPRS, MMSE	DSM- III-R/NINCDS-ADRDA	Sí
Ferini-Strambi et al. <sup>23</sup> (1997, Italia)	Com/Ins	AMT	NINDS-AIREN/NINCDS-ADRDA	No
Obadia et al. <sup>24</sup> (1997, Francia)	Com/Ins	MMSE	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	No
Salamon et al. <sup>25</sup> (1999, Francia)	Com/Ins	MMSE, BVRT, WPA	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Sí
Tsolaki et al. <sup>26</sup> (1999, Grecia)	Com	MMSE, CAMDEX	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Sí
Andersen et al. <sup>27</sup> (1999, Dinamarca)	Com/Ins	CAMDEX	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Sí
Copeland et al. <sup>28</sup> (1999, Reino Unido)	Com/Ins	GMS, MMSE	GMS-AGECAT	Sí
Di Carlo et al. <sup>29</sup> (2002, Italia)	Com/Ins	MMSE	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	No
López-Pousa et al. <sup>30</sup> (2004, España)	Com	MMSE, RCDI	CAMDEX, DSM-III-R	No
Ravaglia et al. <sup>31</sup> (2005, Italia)	Com	GDS, MMSE	DSM-IV/NINCDS-ADRDA	Sí
Bermejo-Pareja et al. <sup>32</sup> (2008, España)	Com/Ins	MMSE, FAQ	DSM-IV/NINCDS-ADRDA	No
Lobo et al. <sup>33</sup> (2011, España)	Com	MMSE, GMS, HAS	DSM-IV/NINCDS-ADRDA	No
Tola-Arribas et al. <sup>34</sup> (2013, España)	Com/Ins	7MS, IQCODE, KDQ	DSM-IV/NINCDS-ADRDA	Sí

AGECAT: Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy; AMT: Hodkingson Abbreviated Mental Test; BVRT: Benton's Visual Retention Test; CAMDEX: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination; Com: comunidad; CPRS: Comprehensive Psychopathological Rating Scale; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; FAQ: Functional Activities Questionnaire; GDS: Geriatric Depression Scale; GMS: Geriatric Mental State; HAS: History and Aetiology Schedule; Ins: institucional; IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline on the Elderly; KDQ: Kawas Dementia Questionnaire; MMSE: Mini Mental State Examination; MSQ: Mental Status Questionnaire; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; RCDI: Retrospective Collateral Dementia Interview; WPA: Wechsler's Paired-Associates; 7MS: 7-Minute Screen Neurocognitive Battery.

Fuentes: Folstein et al.<sup>36</sup>, Benton<sup>37</sup>, Wechsler<sup>38</sup>, Roth et al.<sup>39</sup>, Copeland et al.<sup>40</sup>, Copeland et al.<sup>41</sup>, Kahn et al.<sup>42</sup>, Asberg et al.<sup>43</sup>, Rocca et al.<sup>44</sup>, Davis et al.<sup>45</sup>, Yesavage et al.<sup>46</sup>, Pfeffer et al.<sup>47</sup>, Dewey et al.<sup>48</sup>, Solomon et al.<sup>49</sup>, Jorm y Korten<sup>50</sup>, Kawas et al.<sup>51</sup>, American Psychiatric Association<sup>52</sup>, American Psychiatric Association<sup>53</sup>, McKhann et al.<sup>54</sup>, Roman et al.<sup>55</sup>.

no cumplían con los criterios de selección, y 39 artículos se excluyeron porque sus áreas de estudio eran países no europeos. De los 15 artículos restantes se encontró una revisión, 4 artículos cuyos datos no se pudieron utilizar y un artículo que utilizó un método de investigación diferente. Se identificaron 9 artículos que cumplían todos los criterios. Sin embargo, 8 de estos artículos estaban duplicados y

se excluyeron, con lo que finalmente se incluyó un artículo nuevo.

La búsqueda en CINAHL Complete encontró 104 artículos relacionados. De ellos, hubo 84 con títulos o resúmenes que no cumplían con los criterios y 18 cuyas áreas de estudio no eran países europeos. Hubo 2 artículos que necesitan mayor identificación, encontrándose una revisión y un

**Tabla 2** Metaanálisis de la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en Europa, por sexo y grupos de edad

Estudio	Rango edad	Casos de EA (n)	Hombres	Mujeres	65-74 años	75-84 años	≥85 años	≤79 años	≥80 años
Manubens et al.	70-91	119 (1.019)	41 (562)	78 (565)	1 (146)	52 (613)	66 (368)	24 (457)	95 (670)
Ott et al.	55-106	339 (7.528)	76 (2.939)	263 (4.589)	24 (2.563)	121 (1.643)	190 (709)	—	—
Prencipe et al.	> 64	50 (968)	21 (418)	27 (550)	7 (544)	32 (359)	11 (65)	—	—
Ferini-Strambi et al.	> 59	27 (673)	7 (254)	20 (419)	—	—	—	11 (573)	16 (100)
Obadia et al.	≥ 70	82 (1.068)	16 (432)	66 (636)	—	—	—	28 (679)	54 (389)
Salamon et al.	≥ 65	128 (4.123)	—	—	—	—	—	—	—
Tsolaki et al.	≥ 70	20 (365)	4 (159)	16 (206)	2 (118)	12 (206)	6 (41)	10 (230)	10 (135)
Tola-Arribas et al.	≥ 65	143 (2.170)	26 (933)	117(1237)	10 (1024)	63 (813)	70 (333)	37(1473)	106 (697)
Metaanálisis		5,05% (4,73-5,39)	3,31% (2,85-3,80)	7,13% (6,56-7,72)	0,97% (0,70-1,28)	7,66% (6,79-8,59)	22,53% (20,20-24,08)	3,18% (2,61-3,81)	14,04% (12,44-15,73)

**Tabla 3** Metaanálisis de la incidencia de enfermedad de Alzheimer en Europa, por sexo y grupos de edad (en personas-año en riesgo)

Estudio	Rango edad	Seguimiento medio (años)	Casos de EA (P-A)	Hombres	Mujeres	65-74 años	75-84 años	≥ 85 años
Letteneur et al.	≥ 65	3	59 (5.136,5)	19 (1566,9)	40 (2321,3)	4 (2.628,6)	30 (2.068,7)	25 (518,3)
Brayne et al.	≥ 75	2,4	65 (2.361)	19 (855)	46 (1.509)	-	44 (2045)	21 (280)
Aevarsson et al.	85-88	3	27 (699,2)	5 (212,2)	22 (487)	—	—	27 (699,2)
Andersen et al.	65-84	2,1	102 (4.872)	—	—	33 (3.303)	69 (1.569)	—
Copeland et al.	≥ 65	4	73 (7.287)	23 (3.505)	50 (3.782)	4 (2.664)	12 (2.499)	57 (2.124)
Tsolaki et al.	≥ 70	2	26 (496)	6 (214)	20 (282)	1 (66)	16 (352)	9 (78)
Di Carlo et al.	65-84	3,8	67 (9.524,8)	25 (5034,7)	42 (4.490,1)	19 (5.731,7)	48 (3.793,1)	—
López-Pousa et al.	≥ 75	4,3	52 (4.825)	13 (1994)	39 (2.838)	—	30 (3.739)	22 (1.077)
Ravaglia et al.	≥ 65	3,8	72 (3.044,4)	24 (1421,8)	48 (1622,6)	18 (1.595)	33 (1.172,2)	21 (277,2)
Bermejo-Pareja et al.	≥ 65	3,2	115 (12.552)	35 (5.355)	80 (7.197)	18 (6.452)	55 (4.843)	42 (1.257)
Lobo et al.	≥ 55	4,5	87 (16.025)	26 (7050)	61(8975)	6 (6690)	19 (3461)	62 (1.593)
Metaanálisis			11,08 (10,30-11,89)	7,02 (6,06-8,05)	13,25 (12,05-14,51)	3,43 (2,79-4,14)	13,78 (12,38-15,26)	35,74 (31,70-40,03)

P-A: personas-año en riesgo.

artículo con una metodología incompatible, por lo que no se incluyó ningún artículo nuevo.

Después de la lectura de los artículos incluidos, se identificaron y añadieron 9 artículos nuevos provenientes de las referencias. Finalmente, se incluyeron 18 artículos originales (fig. 1). Excepcionalmente, se añadió el artículo de Letenneur et al.<sup>17</sup>, por su relevancia al pertenecer al estudio EURODEM<sup>35</sup>.

Las características de los estudios se muestran en la tabla 1. De los artículos seleccionados, 8 fueron estudios observacionales transversales, utilizados en el metaanálisis de prevalencia (tabla 2) y 11 estudios longitudinales o estudio de cohortes utilizados en el metaanálisis de incidencia (tabla 3). El estudio de Tsolaki et al.<sup>26</sup> era transversal y longitudinal, por lo que fue utilizado en ambos metaanálisis.

Las áreas de estudio incluyeron los siguientes países: España, Holanda, Italia, Francia, Grecia, Reino Unido, Suecia y Dinamarca. El número de personas participantes varió entre 288 y 7.528.

La prevalencia de la EA en Europa fue del 5,05% (IC del 95%, 4,73-5,39) (fig. 2). Después de realizar un análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de Manubens et al.<sup>18</sup>, la prevalencia fue del 4,66% (IC del 95%, 4,34-4,99). La prevalencia de EA en los países del sur de Europa (España, Italia y Grecia) fue del 6,88% (IC del 95%, 6,19-7,61), mientras que en los países del norte (Francia, Holanda) fue del 4,31% (IC del 95%, 3,26-4,68).

La prevalencia en hombres fue del 3,31% (IC del 95%, 2,85-3,80) y en mujeres del 7,13% (IC del 95%, 6,56-7,72).

La prevalencia de EA aumentó con la edad. En los grupos de 65-74 años, 75-84 años y más de 85 años, la prevalencia fue del 0,97, el 7,66 y el 22,53%, respectivamente. Al dividir en un grupo de menos de 79 años y otro de más de 80 años, las prevalencias fueron del 3,18 y el 14,04%, respectivamente (tabla 2).

El resultado del análisis de heterogeneidad fue  $I^2 = 42,42$ , lo que indica una heterogeneidad moderada. Después del análisis de sensibilidad, la  $I^2$  tuvo un valor de 6,49, indicando una heterogeneidad baja, mientras que la  $I^2$  en los análisis de países del sur y norte de Europa fueron 28,98 y 57,40, respectivamente.

La incidencia de la EA fue 11,08 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 10,30-11,89) (fig. 3). Se hicieron análisis de sensibilidad, excluyendo únicamente el artículo de Tsolaki et al.<sup>26</sup>, obteniendo una incidencia de 10,78 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 10,0-11,58). Después de excluir solo el artículo de Aevansson et al.<sup>22</sup>, la incidencia fue 10,80 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 10,02-11,60).

La incidencia en los países del sur de Europa (Grecia, Italia y España) fue 8,97 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 8,13-9,86), mientras que en el norte de Europa (Francia, Reino Unido, Suecia y Dinamarca) fue 15,94 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 14,25-17,72).

Al igual que la prevalencia, la incidencia de EA en las mujeres fue más alta que en hombres, 13,25 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 12,05-14,51) frente a 7,02 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 6,06-8,05).

De igual manera, existió un aumento con la edad. En los grupos de 65-74 años, 75-84 años y más de 85 años, la incidencia fue 3,43 por 1.000 personas-año, 13,78 por 1.000

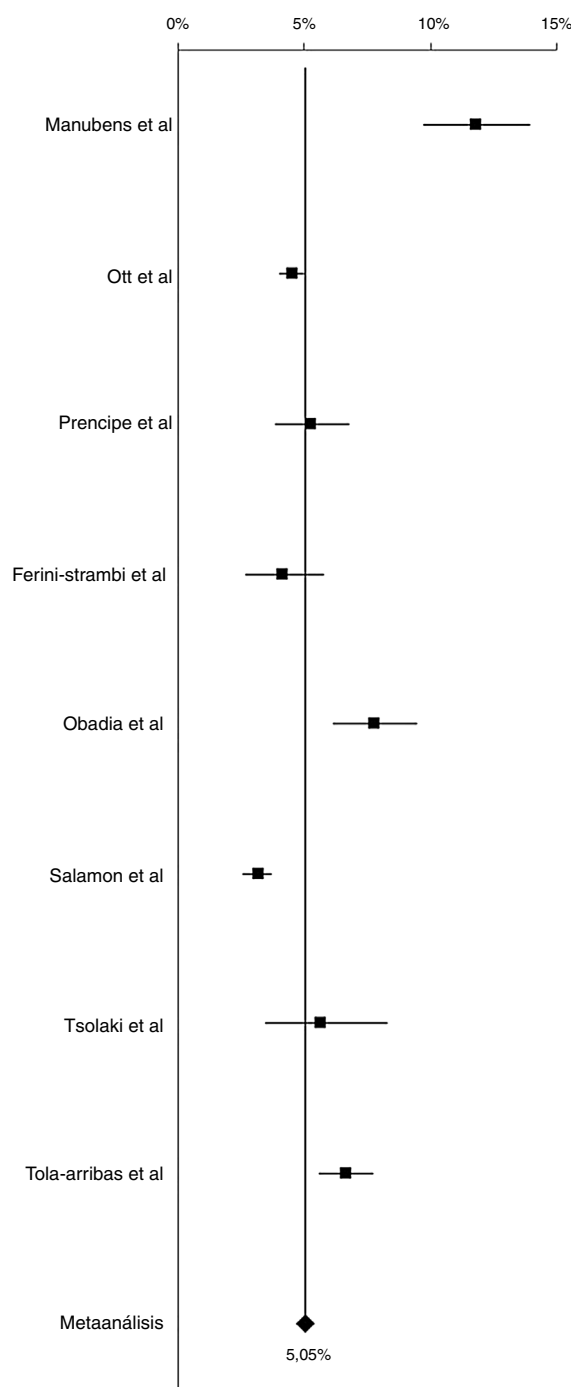


Figura 2 Prevalencia de enfermedad de Alzheimer.

personas-año, y 35,74 por 1.000 personas-año, respectivamente (tabla 3).

El resultado del análisis de heterogeneidad fue  $I^2 = 70,37$ , lo que indica una heterogeneidad alta. Después de excluir el estudio de Tsolaki et al.<sup>26</sup>, la  $I^2$  fue 63,66, y al eliminar el estudio de Aevansson et al.<sup>22</sup> en el análisis de sensibilidad, el valor del estadístico  $I^2$  fue 68,16. En ambos casos la heterogeneidad se mantuvo alta. La  $I^2$  en los análisis de incidencia de EA en los países del sur y norte de Europa fue 78,80 y 48,15, respectivamente.

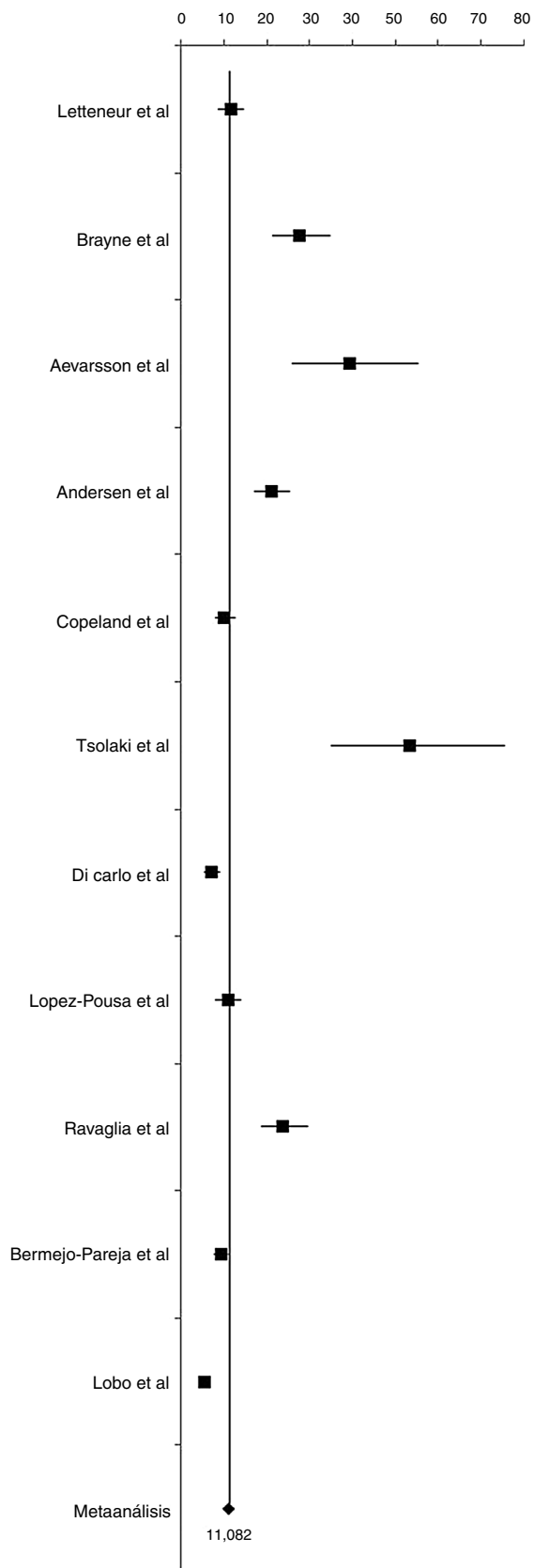


Figura 3 Incidencia de enfermedad de Alzheimer.

## Discusión

Con la mejora gradual del nivel de vida, la esperanza de vida ha aumentado, lo que supone un aumento de enfermedades asociadas al envejecimiento. En este metaanálisis se han estimado la prevalencia y la incidencia de la EA en Europa.

Estudios realizados en Europa mostraron que la prevalencia estandarizada por edad de las personas mayores de 65 años fue menor, 4,4%<sup>13</sup>, mientras que la incidencia estimada fue 12,33 por 1.000 personas-año<sup>35</sup>, más alta que en nuestro estudio. Estudios recientes hallaron un descenso significativo de la prevalencia de demencia en el Reino Unido<sup>56</sup>, al contrario que nuestros resultados, mientras que otro estudio, más en consonancia con nuestros hallazgos, encontró una estabilidad en la prevalencia de la enfermedad, y un descenso no significativo de la incidencia a lo largo del tiempo<sup>57</sup>.

Sin embargo, se ha calculado que la prevención de factores de riesgo cardiovasculares o la mejora del nivel educativo podrían haber conllevado un descenso significativo de la incidencia de demencia en los últimos años<sup>58</sup>.

En nuestro estudio, la prevalencia e incidencia de EA fue mayor en las mujeres, de acuerdo con otros estudios que apuntaron un riesgo más alto de la enfermedad en las mujeres<sup>59,60</sup>, especialmente en aquellas con un menor nivel educativo<sup>61</sup>.

En Asia, un estudio en China halló que la prevalencia en 2010 en personas entre 65 y 69 y 85 y 89 años fue del 1,27 y el 18,54%, respectivamente, encontrando prevalencias superiores en todos los grupos de edad en comparación con las encontradas en 1990. La incidencia en personas de 60 años o más fue 6,25 por 1.000 personas-año<sup>62</sup>.

En Japón, la prevalencia de EA en mayores de 65 años fue del 7,0%<sup>63</sup> y la incidencia fue 5,6 por 1.000 personas-año en mayores de 60 años<sup>64</sup>, mientras que en Corea del Sur la prevalencia fue del 5,7% en mayores de 65 años<sup>65</sup>.

Estos resultados muestran que la mejora de la calidad y condiciones de vida en los últimos años, especialmente en China y en Corea del Sur, ha conllevado un aumento de la población anciana, lo que ha provocado un aumento de la prevalencia de enfermedades relativas a esas edades como la EA, con una tendencia ascendente en el futuro, debido a estilos de vida y factores de riesgo que influyen en la aparición de demencias en edades avanzadas<sup>66</sup>. Por otro lado, Japón es un país con una población envejecida, lo que puede explicar la mayor prevalencia, aunque la menor incidencia probablemente se debe a la adopción de estilos de vida saludables con un papel protector, como la dieta<sup>67</sup>.

En Estados Unidos, la prevalencia de la enfermedad en mayores de 70 años fue 9,51%<sup>68</sup>, más alta que en nuestro estudio y la incidencia fue de 14,26 por 1.000 personas-año<sup>69</sup>.

La población estadounidense es comparable a la europea tanto en proporción de ancianos como en condiciones de vida, por lo que las diferencias podrían deberse a diferencias en los estilos de vida, como la adopción de la dieta mediterránea, cuya mayor adhesión según sugieren algunos autores puede estar relacionada con una disminución del riesgo de padecer EA<sup>70,71</sup>.

La heterogeneidad en el metaanálisis de prevalencia fue media, siendo baja al realizar un análisis de sensibilidad excluyendo un estudio. Sin embargo, en el caso de la incidencia, la heterogeneidad fue alta, y se mantuvo alta con pequeños cambios al excluir estudios.

La fortaleza de este estudio es su novedad, puesto que, según nuestro conocimiento, no existe ningún metaanálisis sobre la prevalencia y la incidencia de EA en Europa, siendo además un estudio con resultados originales con un alto nivel de evidencia científica. La principal limitación del estudio es de carácter técnico, al no haber podido acceder a más bases de datos, y por tanto, no poder evaluar un número mayor de artículos.

En conclusión, este estudio muestra un pequeño incremento de la prevalencia de la EA en Europa en los últimos años, mientras que la incidencia ha descendido, actualizando el conocimiento sobre la epidemiología de la enfermedad en el continente europeo. Estudios similares y de tendencias de la enfermedad en otras regiones del mundo serían recomendables.

## Financiación

Este artículo no ha sido financiado por ningún organismo público o entidad privada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Prince M, Jackson J, editores. World Alzheimer Report 2009. London: Alzheimer's Disease International; 2009.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–71.
- Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: Assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*. 2014;6:37–48.
- Lee JY, Chang SM, Jang HS, Chang JS, Suh GH, Jung HY, et al. Illiteracy and the incidence of Alzheimer's disease in the Yonchon County survey, Korea. *Int Psychogeriatr*. 2008;20:976–85.
- Grünblatt E, Zehetmayer S, Bartl J, Löffler C, Wichart I, Rainer MK, et al. Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study. *J Psychiatr Res*. 2009;43:298–308.
- Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*. 1996;47:387–400.
- Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton ML, Sletvold O, Saltvedt I, et al. APOE  $\epsilon$ 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease. A case control study from central Norway. *BMC Neurol*. 2008;8:9.
- Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: An analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis*. 2010;19:465–80.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008;9:204–18.
- Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62:1556–60.
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61:661–6.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, di Carlo A, Breteler MMB, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3:186–91.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9:63–75.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
- Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol*. 1994;23:1256–61.
- Manubens JM, Martinez-Lage JM, Lacruz F, Muruzabal J, Larumbe R, Guarch C, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona: Spain. *Neuroepidemiology*. 1995;14:155–64.
- Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Girling DM, et al. Incidence of clinically diagnosed subtypes of dementia in an elderly population. Cambridge Project for Later Life. *Br J Psychiatry*. 1995;167:255–62.
- Ott A, Breteler MMB, Van Harskamp F, Claus JJ, Van der Cammen TJM, Grobbee DE, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: Association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995;310:970–3.
- Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: Effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:628–33.
- Aearsson O, Skoog I. A population-based study on the incidence of dementia disorders between 85 and 88 years of age. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:1455–60.
- Ferini-Strambi L, Marcone A, Garancini P, Danelon F, Zamboni M, Massucci P, et al. Dementing disorders in north Italy: Prevalence study in Vescovato, Cremona Province. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:201–4.
- Obadia Y, Rotily M, Degrand-Guillaud A, Guelain J, Ceccaldi M, Severo C, et al. The PREMAP Study: Prevalence and risk factors of dementia and clinically diagnosed Alzheimer's disease in Provence, France. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:247–53.
- Salamon R, Dartigues JF. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer: L'expérience Paquid. *Bull Acad Natl Med*. 1999;183:129–42.
- Tsolaki M, Fountoulakis C, Pavlopoulos I, Chatzi E, Kazis A. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pylea: Greece. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 1999;14:138–48.
- Andersen K, Nielsen H, Lolk A, Andersen J, Becker I, Kragh-Sørensen P. Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark The Odense Study. *Neurology*. 1999;52:85–90.
- Copeland JRM, McCracken CFM, Dewey ME, Wilson KCM, Doran M, Gilmore C, et al. Undifferentiated dementia, Alzheimer's



- disease and vascular dementia: age-and gender-related incidence in Liverpool. The MRC-ALPHA Study. *Br J Psychiatry*. 1999;175:433–8.
29. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al. Incidence of dementia: Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:41–8.
  30. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Garre-Olmo J, Román GC. Incidence of dementia in a rural community in Spain: The Girona cohort study. *Neuroepidemiology*. 2004;23:170–7.
  31. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology*. 2005;64:1525–30.
  32. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*. 2008;264:63–72.
  33. Lobo A, Lopez-Anton R, Santabarbara J, de-la-Cámara C, Ventura T, Quintanilla MA, et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124:372–83.
  34. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortega-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B, et al. Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: The DEMINVAL study. *PLoS one*. 2013;8:e77688.
  35. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*. 1999;52:78–84.
  36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
  37. Benton A. Manuel pour l'application du test de retention visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Paris: Centre de Psychologie Appliquée; 1965.
  38. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol*. 1945;19:87–95.
  39. Roth M, Huppert FA, Tym E, Mountjoy CQ, Diffident-Brown A, Shoemith DJ. CAMDEX. The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
  40. Copeland JR, Keleher MJ, Kellet JM, Courlay AJ, Gurland BJ, Fleiss JL, et al. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly. The geriatric mental state schedule. I. Development and reliability. *Psychol Med*. 1976;6:439–49.
  41. Copeland JR, Dewey ME, Wood N, Searle R, Davidson IA, McWilliam C. Range of mental illness amongst the elderly in the community: Prevalence in Liverpool using the GMS-AGECAT package. *Br J Psychiatry*. 1987;150:815–23.
  42. Kahn RL, Goldfarb AI, Pollack M, Peck A. Brief objective measures for the determination of mental status in the aged. *Am J Psychiatry*. 1960;117:326–8.
  43. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1978;57(Suppl 271):5–27.
  44. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, Luciani P, Pistarelli T, Grandinetti A, et al. Validation of the Hodkinson abbreviated mental test as a screening instrument for dementia in an Italian population. *Neuroepidemiology*. 1992;11:288–95.
  45. Davis PB, White H, Price JL, McKeel D, Robins JL. Retrospective post-mortem dementia assessment: Validation of a new clinical interview to assist neuropathologic study. *Arch Neurol*. 1991;48:613–7.
  46. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983;17:37–49.
  47. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in community. *J Gerontol*. 1982;37:323–9.
  48. Dewey ME, Copeland JRM, Lobo A, Saz P, Dia JL. Computerised diagnosis from a standardised history schedule: A preliminary communication about the organic section of the HAS-AGECAT system. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1992;7:443–6.
  49. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVeaux RD, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1998;55:349–55.
  50. Jorm AF, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry*. 1988;152:209–13.
  51. Kawas C, Segal J, Stewart WF, Corrada M, Thal LJ. A validation study of the dementia questionnaire. *Arch Neurol*. 1994;51:901–6.
  52. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. revised. Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.
  53. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
  54. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939.
  55. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250.
  56. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: Results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013;382:1405–12.
  57. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MM, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: Epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurology*. 2016;15:116–24.
  58. De Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: The prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC medicine*. 2015;13:132.
  59. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:809–15.
  60. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia The EURODEM Studies. *Neurology*. 1999;53:1992–7.
  61. Letenneur L, Launer J, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, et al. Education and risk for Alzheimer's disease: Sex makes a difference EURODEM pooled analyses. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1064–71.
  62. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;381:2016–23.
  63. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Amacho, Japan. *Neuroepidemiology*. 2009;32:101–6.
  64. Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Miyachi T, Ohshita T, Sudoh S, et al. Incidence of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in a Japanese population: Radiation effects research foundation adult health study. *Neuroepidemiology*. 2008;30:152–60.

65. Kim YJ, Han JW, So YS, Seo JY, Kim KY, Kim KW. Prevalence and trends of dementia in Korea: A systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2014;29:903–12.
66. Wu YT, Brayne C, Matthews FE. Prevalence of dementia in East Asia: A synthetic review of time trends. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30:793–801.
67. Ninomiya T. Patterns of Japanese diet and risk of dementia. *Current Nutrition Reports.* 2015;4:136–42.
68. Brookmeyer R, Evans DA, Hebert L, Langa KM, Heeringa SG, Plassman BL, et al. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011;7:61–73.
69. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: A prospective cohort study. *Arch Neurol.* 2002;59:1737–46.
70. Opie RS, Ralston RA, Walker KZ. Adherence to a Mediterranean-style diet can slow the rate of cognitive decline and decrease the risk of dementia: A systematic review. *Nutr Diet.* 2013;70:206–17.
71. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39:271–82.